

**Univerzita Karlova v Praze**

**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Chemie

Studijní obor: Chemie v přírodních vědách



**Lucie Kulhavá**

Cykloadice 3-(deoxyribos-1-yl)propynoátu s alkyny

Cycloaddition of 3-(deoxyribos-1-yl)propynoate with alkynes

Bakalářská práce

Školitel: Prof. RNDr. Martin Kotora, CSc.

Praha 2012

Tato bakalářská práce vznikla v souvislosti s řešením výzkumného záměru GAAV CIAA 0111 0805 a MSM0021620857.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne 31. srpna 2012

Podpis

## **Poděkování**

Mé poděkování patří Prof. RNDr. Martinovi Kotorovi, CSc. za cenné rady, ochotu, trpělivost a pomoc při vypracování této bakalářské práce.

Dále bych chtěla poděkovat Mgr. Filipovi Hesslerovi, který mi při vypracování mé bakalářské práce předával své zkušenosti a praktické rady. Neméně díky patří všem mým kolegům v laboratoři č. 142 a č. 18.

Velký dík patří mým rodičům a všem členům mé rodiny, kteří mě při mých studiích podporovali a byli mi velkou oporou.

## Obsah

|  |    |
|--|----|
| 1. Úvod.....   | 6  |
| 2. Teoretická část.....  | 7  |
| 2.1 Dewarovy benzeny.....  | 7  |
| 2.2 Příprava Dewarových benzenů.....   | 8  |
| 2.2.1 Příprava Dewarových benzenů přesmyky benzenů.....                      | 8  |
| 2.2.2 Syntéza Dewarových benzenů cykloadičními reakcemi.....                 | 9  |
| 2.3 Využití Dewarových benzenů v syntéze.....                                | 13 |
| 2.3.1 Příprava makrocyclických sloučenin.....                                | 13 |
| 2.3.2 Dewarův benzen jako chránící skupina v supramolekulární chemii.....    | 16 |
| 2.3.3 Polymery obsahující Dewarovy benzeny.....                              | 17 |
| 3. Cíl práce.....  | 20 |
| 4. Výsledky a diskuze.....   | 21 |
| 4.1 Příprava výchozích látek.....  | 21 |
| 4.2 Příprava Dewarových benzenů.....   | 23 |
| 4.3 Přesmyk Dewarových benzenů na benzeny.....                               | 24 |
| 5. Experimentální část.....  | 26 |
| 5.1 Obecné informace.....  | 26 |
| 5.2 Příprava výchozích látek pro přípravu 3-(deoxyribos-1-yl)propynoátů..... | 27 |
| 5.3 Příprava 3-(deoxyribos-1-yl)propynoátů.....                              | 30 |
| 5.4 Příprava Dewarových benzenů.....   | 32 |
| 5.5 Přesmyk Dewarových benzenů na benzeny.....                               | 35 |
| 6. Závěr.....  | 37 |
| 7. Seznam použité literatury.....  | 38 |
| 8. Abstrakt.....   | 39 |
| 9. Abstract.....   | 40 |

|  |    |
|--|----|
| 10. Seznam použitých zkratek a symbolů ..... | 41 |
|--|----|

## 1. Úvod

Dewarův benzen jako jeden z valenčních izomerů benzenu patří mezi bicyklické sloučeniny. Jeho struktura byla navržena již navržena v druhé polovině 19. století, ale trvalo skoro další století než byl připraven. Van Tamelen a Pappas připravili vůbec první substituovaný Dewarův benzen v roce 1962. Následující rok se jim podařilo připravit první nesubstituovaný Dewarův benzen. Příprava Dewarových benzenů a jejich derivátů je možná buď přesmyky odpovídajících aromatických sloučenin nebo cykloadičními reakcemi. Využití těchto látek je velmi pestré jako například v přípravách makrocyclických sloučenin nebo použití v supramolekulární chemii.

Cílem této práce je vyvinout metodu pro přípravu Dewarových benzenů obsahující deoxyribosidovou skupinu a sledování jejich přesmyků na odpovídajících substituované benzeny.

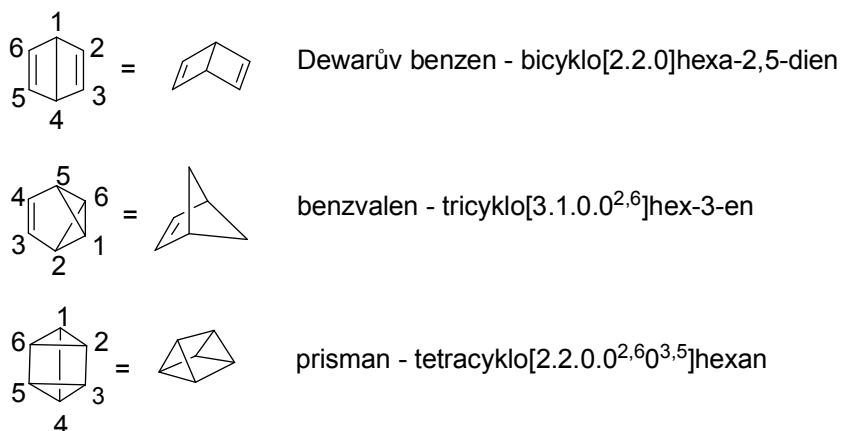
## 2. Teoretická část

### 2.1 Dewarovy benzeny

Dewarovy benzeny patří do skupiny kruhově pnutých bicyklických či polycyklických sloučenin. První návrh struktury Dewarova benzenu je připisován Jamesi Dewarovi, který ji navrhl v druhé polovině 19. století jako variantu ke Kékulého planární struktuře benzenu, ale ve skutečnosti tyto sloučeniny jako chemická individua poprvé navrhli Staedeler a Wichelhaus.<sup>1</sup>

Dewarův benzen, bicyklo[2.2.0]hexa-2,5-dien, je jeden z valenčních izomerů benzenu mezi které patří ještě benzvalen a prisman (obr. 1).<sup>2</sup> Charakteristickým rysem těchto izomerů je, na rozdíl od benzenu, neplanární struktura. Jak bylo ukázáno zhruba o sto let později, Dewarovy benzeny je možné připravit a jsou dostatečně stabilní látky i za běžných laboratorních podmínek. Například nesubstituovaný bicyklo[2.2.0]hexa-2,5-dien má poločas rozpadu při laboratorní teplotě pouze 2 dny, ale vhodně substituované deriváty jsou za laboratorní teploty (~20 °C) stabilní sloučeniny a začínají se přesmykovat na odpovídající benzeny s pozorovatelnou rychlostí až při vyšších teplotách (nad 100 °C).

Obrázek 1. Struktury valenčních izomerů benzenů



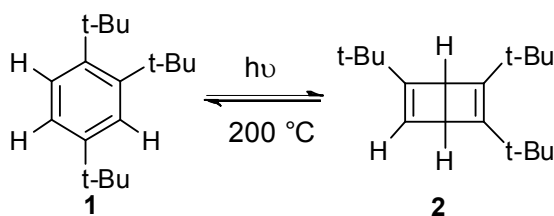
## 2.2 Příprava Dewarových benzenů

Syntézy Dewarových benzenů a jejich derivátů lze rozdělit na 2 skupiny. První skupinou jsou přesmyky odpovídajících aromatických sloučenin na Dewarovy benzeny. Druhou skupinou jsou syntézy Dewarových benzenů cykloadičními reakcemi.

### 2.2.1 Příprava Dewarových benzenů přesmyky benzenů

V roce 1962 van Tamelen a Pappas připravil první Dewarův benzen fotochemickým přesmykem 1,2,4-tri(*t*-butyl)benzenu **1** v etheru za vzniku 1,2,5-tri(*t*-butyl)bicyklo[2.2.0]hexa-2,5-dienu **2** (schéma 1).<sup>3</sup> Syntézou tohoto Dewarova benzenu byla potvrzena možnost existence Dewarova benzenu. Získaný substituovaný Dewarův benzen bylo možné zahříváním na teplotu 200 °C po dobu 15 minut přesmyknout kvantitativně zpět na výchozí benzen.

Schéma 1 Příprava Dewarova benzenu fotochemickým přesmykem

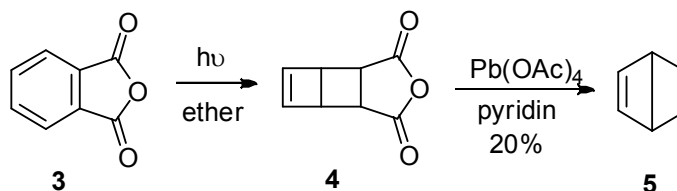


První syntéza nesubstituovaného Dewarova benzenu **5** (bicyklo[2.2.0]hexa-2,5-dien) byla provedena v roce 1963 van Tamelenem a Pappasem. Tato syntéza byla založena na fotochemickém přesmyku ftalanhydridu **3** na bicyklický anhydrid **4**. Následnou oxidativní dekarboxylací octanem olovnatým této sloučeniny **4** byl získán první nesubstituovaný Dewarův benzen **5** s výtěžkem 20 % (schéma 2).<sup>4</sup> Tento Dewarův benzen podléhá přesmyku na benzen za laboratorních podmínek během 2 dnů. Zahřátím získaného



Dewarova benzenů v pyridinu na 90 °C dochází ke kvantitativnímu přesmyku na benzen již během 30 minut.

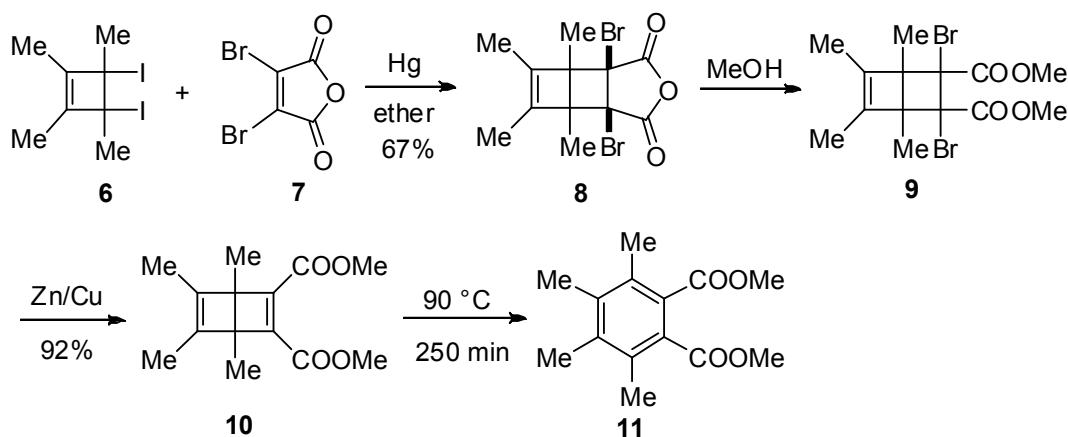
Schéma 2 Příprava Dewarova benzenů fotochemickým přesmykem ftalanhydridů



### 2.2.2 Syntéza Dewarových benzenů cykloadičními reakcemi

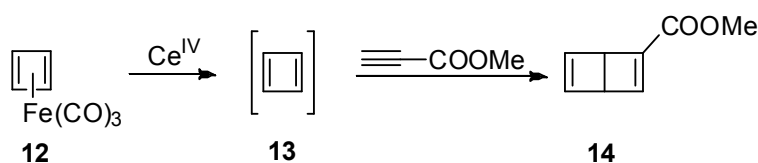
Criegee a Zanker v roce 1964 publikovali jednu z prvních syntéz Dewarových benzenů za pomoci Diels-Alderovy reakce substitučních derivátů cyklobutadienu s alkyne. Tato syntéza byla založena na vzniku cyklobutadienu z diiodcyklobutenu působením rtuti. Reakcí 3,4-dijodotetramethylcyklobutenu **6** s dibrommaleinanhydridem **7** v etheru se rtutí po dobu 48 hodin pod ochrannou atmosférou dusíku, bylo získáno 67 % tricyklického anhydridu **8**. Anhydrid byl převeden na diester **9**, načež následovala debromace zinkem aktivovaným mědí za vzniku substituovaného Dewarova benzenu **10** (schéma 3).<sup>5</sup> Připravený substituovaný Dewarův benzen je za laboratorní teploty poměrně stálý. Teprve při vyšších teplotách podléhá přesmyku, například, při teplotě 90 °C v *o*-dichlorbenzenu je doba přesmyku na příslušný substituovaný benzen **11** přibližně 250 min. Je tedy podstatně stabilnější než nesubstituovaný Dewarův benzen **5**, který připravili van Tamelen a Pappas.<sup>4</sup>

Schéma 3 Diels-Alderova reakce substitučních derivátů cyklobutadienu s alkyny



Monosubstituované Dewarovy benzeny je možné připravit reakcí jednoduchého cyklobutadienu s různými alkyny. V těchto případech se cyklobutadien získává *in situ* uvolněním z příslušných cyklobutadienových komplexů jako je třeba trikarbonylcyklobutadienželezo **12**. Rozklad komplexu se provádí jeho oxidací ceričitými solemi což vede ke vzniku volného cyklobutadienu **13**, který Diels-Alderovou reakcí reaguje se substituovanými acetyleny za vzniku substituovaných Dewarových benzenů **14**. Takto byl například připraven methyl 2-bicyklo[2.2.0]cyklohexa-2,5-dienoát (schéma 4).<sup>6</sup>

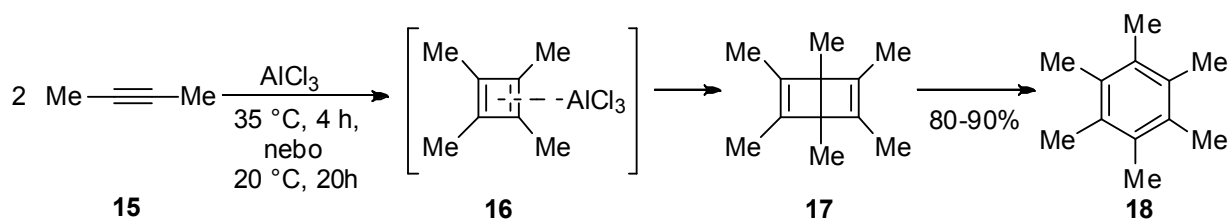
Schéma 4 Diels-Alderova reakce cyklobutadienu se substituovanými acetyleny



Jedna z dalších metod přípravy Dewarových benzenů je založena na reakci cyklobutadienových komplexů chloridu hlinitého s alkyny. V roce 1966 Schäfer popsal přípravu hexamethylbicyklo[2.2.0]hexa-2,5-dienu **17** (hexamethyl-Dewarův benzen) trimerizací but-2-ynu **15** s bezvodým chloridem hlinitým při teplotách 20-35 °C. Prvním krokem byla tvorba tetramethylcyklobutadienového komplexu chloridu hlinitého **16**, který nebylo možné izolovat, ale který *in situ* reagoval s but-2-ynem za vzniku příslušného

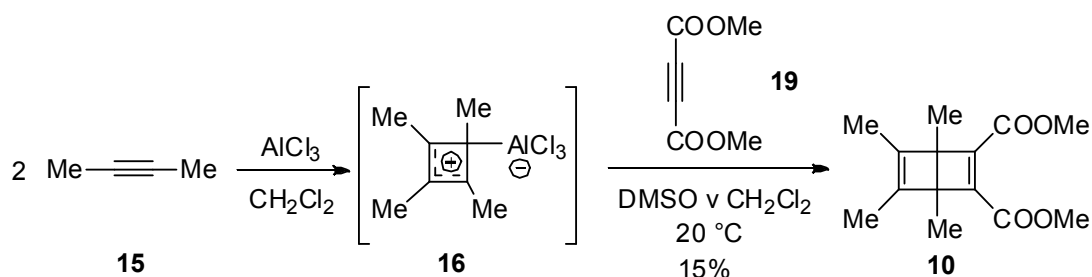
Dewarova benzenu **17**. Za laboratorních podmínek dochází k přesmyku na příslušný substituovaný benzen **18** (schéma 5).<sup>7</sup>

Schéma 5 Příprava hexamethyl-Dewarova benzenu



Na podobném principu Koster a spol. v roce 1971 popsali reakci cyklobutadienových komplexů chloridu hlinitého s alkyny nesoucími elektroakceptorové skupiny za vzniku substituovaných Dewarových benzenů.<sup>8</sup> Typickým příkladem byla reakce suspenze chloridu hlinitého v dichlormethanu s 2 ekvivalenty but-2-ynu **15** v dichlormethanu, která vedla ke vzniku cyklobutadienového komplexu chloridu hlinitého **16**. Po následném přidání dimethyl-(2-butyndioátu) **19** do reakční směsi vznikl příslušný Dewarův benzen **10** ve výtěžku 15 % (schéma 6).

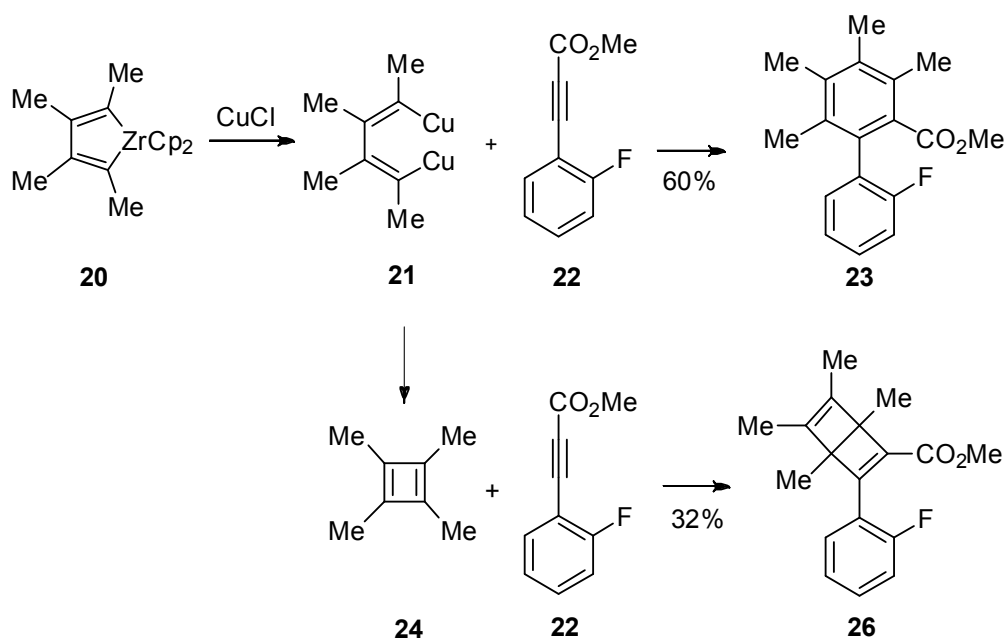
Schéma 6 Příprava Dewarových benzenů Diels-Alderovou reakcí



Dalším způsobem jak *in-situ* připravit substituované cyklobutadieny je reakce substituovaných zirkonacyklopentadienů s  $\text{CuCl}$ . Při reakci dochází k transmetalaci vazeb C-Zr za vzniku organodikuprátu, který následně reaguje s přítomným arylpropynoátem za

vzniku směsi substituovaného bifenyly a Dewarova benzenu. Za vznik Dewarova benzenu v této reakci je odpovědný termický rozklad organodikuprátu **21** na substituovaný cyklobutadien **24** a kovovou měď. Jako příklad může sloužit reakce tetramethylzirkonacyklopentadienu **20** s ethyl-(*o*-fluorfenyl)propynoátem **22**, kdy vznikl příslušný benzen **23** ve výtěžku 60 % a Dewarův benzen **26** 32 % (schéma 7).<sup>9</sup>

Schéma 7 Příprava substituovaného Dewarova benzenu prostřednictvím organokuprátu

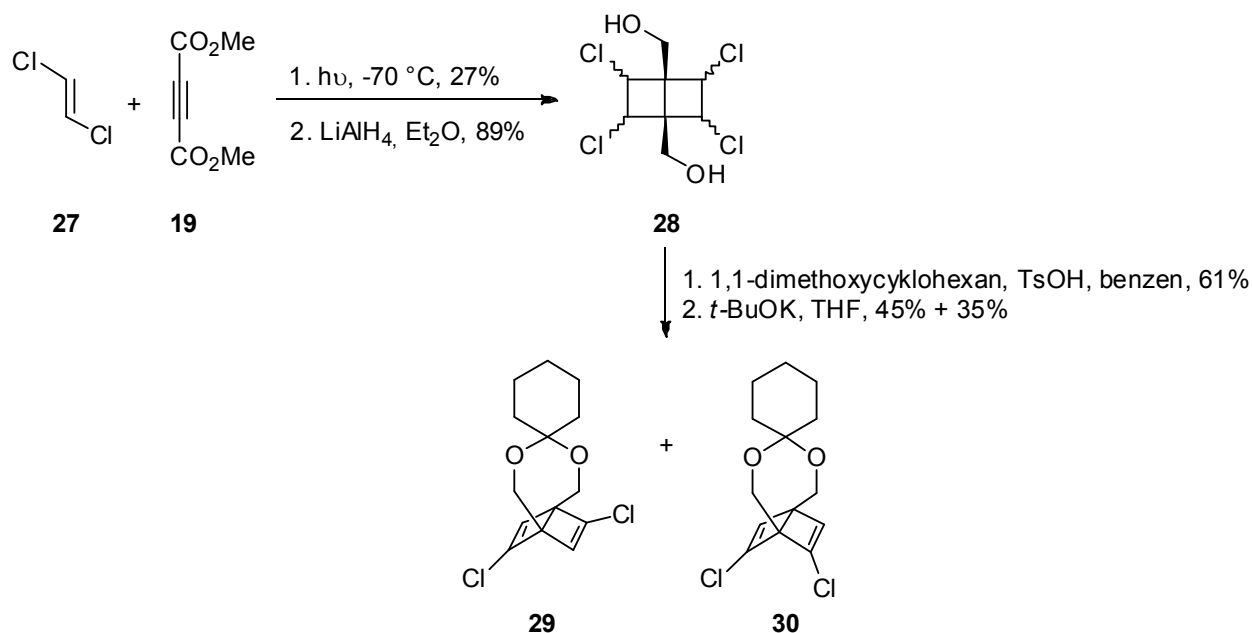


## 2.3 Využití Dewarových benzenů v syntéze

### 2.3.1 Příprava makrocyclických sloučenin

Tsuji a spol. v roce 2000 publikovali syntézu stericky bráněných makrocyclů. Klíčovým meziproduktem této syntézy byl právě Dewarův benzen, který byl připraven v několika krocích. Nejprve byla provedena [2+2]-cykloadice dimethyl-(2-butyndioátu) **19** s 1,2-dichlorethenem **27** za ozařování vysokotlakou rtuťovou lampou, která vedla ke vzniku 5 stereoizomerních bicyklických esterů v celkovém výtěžku 27 %. Následně byla tato směs redukována tetrahydridohlinitanem lithným za vzniku směsi diolů **28** ve výtěžku 89 %. Tyto dioly pak byly ochráněny acetylovou skupinou (61 %) a následná dvojnásobná dehydrochlorace pomocí *t*-butoxidu draselného, vedla ke vzniku směsi symetrického a nesymetrického Dewarova benzenu **29** a **30**. Ty bylo možné rozdělit na jednotlivé látky v izolovaných výtěžcích 45 % a 35 % (schéma 8).<sup>10</sup> Symetricky substituovaný Dewarův benzen byl použit v dalších reakcích.

Schéma 8 Příprava Dewarova benzenu k přípravě stericky bráněných makrocyclů



Symetricky substituovaný Dewarův benzen **29** reagoval s 1-(trimethylsilylethynyl)-3-ethynylbenzenem **31** za vzniku dalšího substituovaného Dewarova benzenu **32** ve výtěžku 55 %. Odstranění trimethylsilylových skupin z trojných vazeb bylo provedeno tetrabutylamoniumfluoridem za vzniku terminálního diynu **33** ve výtěžku 76 %, který v přítomnosti octanu měďnatého a chloridu měďného a za podmínek vysokého zředění podléhal Eglinton-Glaserově couplingu za vzniku makrocyclické sloučeniny **34** s výtěžkem 70 %. Tím byl získán makrocyclus obsahující dva Dewarovy benzeny. Odstraněním ketalové chránicí skupiny za vzniku tetraolu a jeho následná silylace poskytla makrocyclus **35** s výtěžkem 68 % (schéma 9).

Fotochemicky indukovaným přesmykem UV zářením Dewarových benzenů **35** při 12 °C došlo ke vzniku benzenových kruhů a následným odchráněním silylových skupin byla získána cílová makrocyclická sloučenina. Fotochemický přesmyk probíhal čistě, výtěžek byl 100%. Makrocyclická sloučenina, obsahující jeden Dewarův benzen nebyla v reakční směsi detekována. Výsledkem byla směs dvou rotamerů **36** a **37**, které bylo možné pozorovat v NMR (schéma 10).

Schéma 9 Příprava makrocyklu se dvěma Dewarovy benzeny

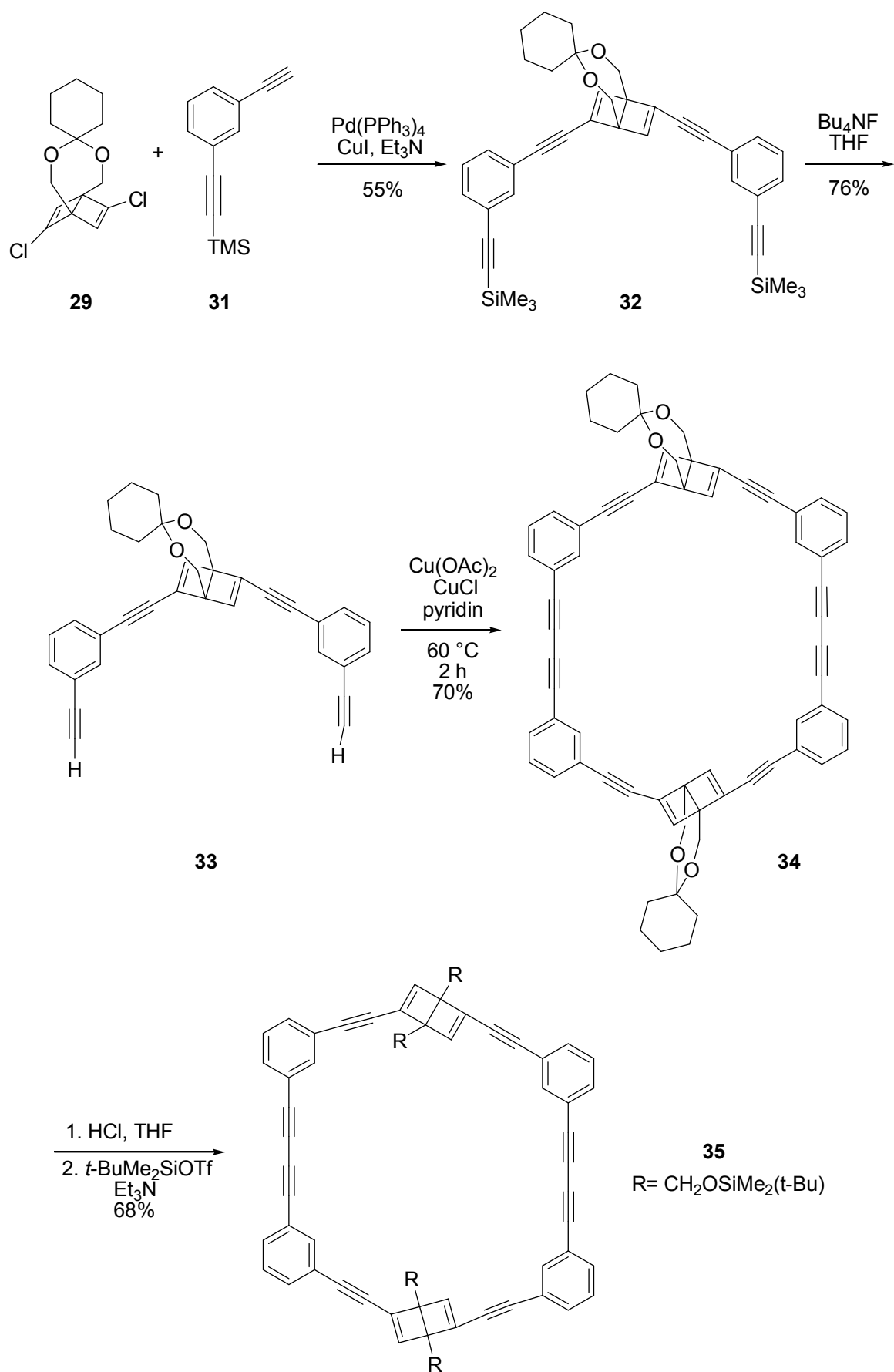
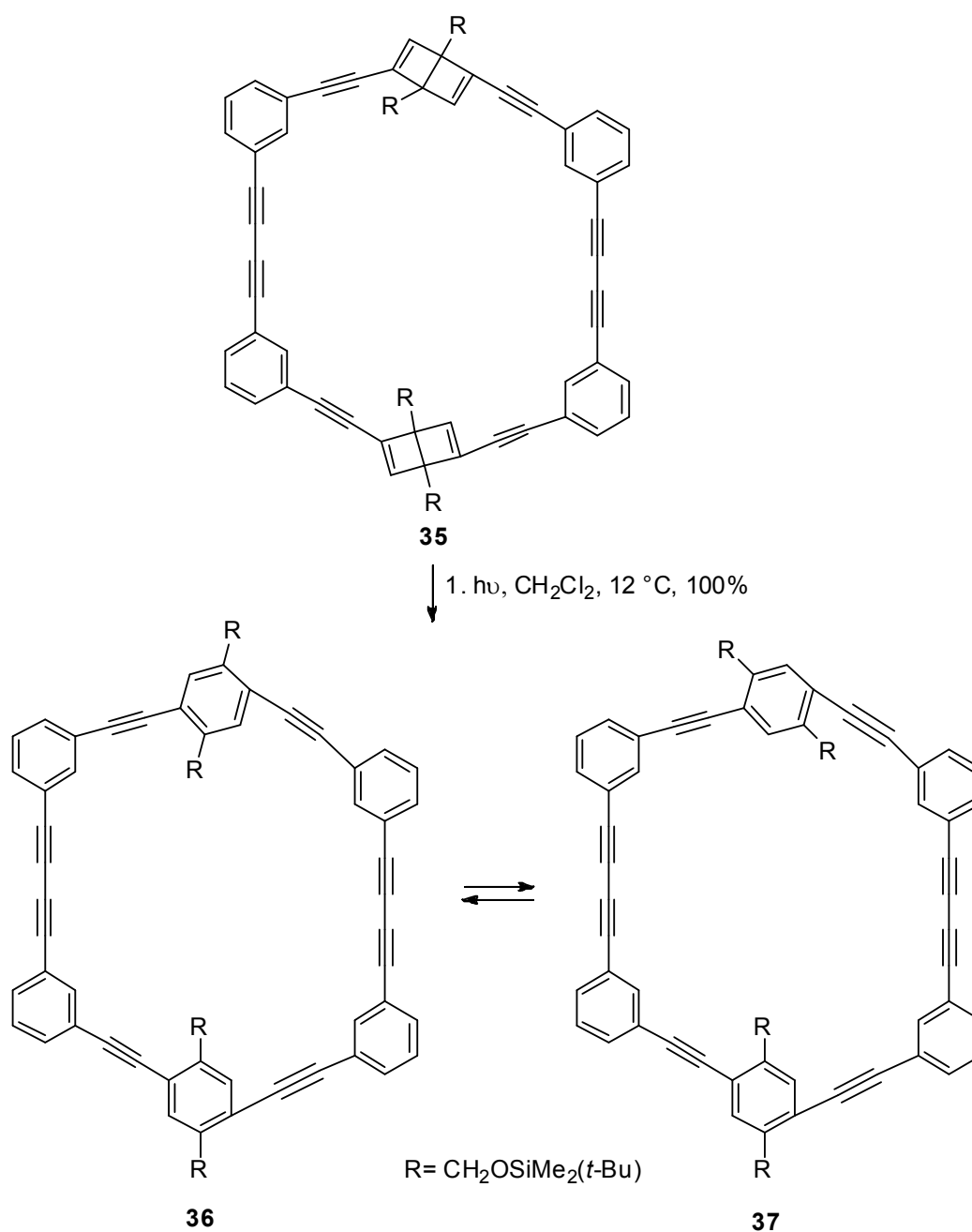


Schéma 10 Příprava požadovaného makrocyklu

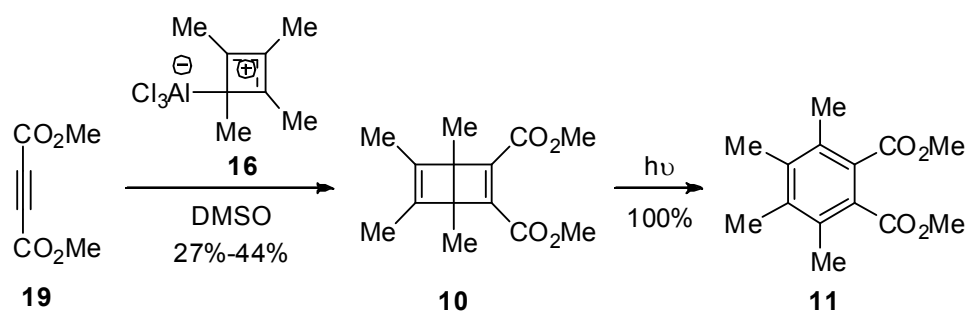


### 2.3.2 Dewarův benzen jako chránící skupina v supramolekulární chemii

Fotochemický přesmyk Dewarova benzenu na benzen byl použit jako základ pro fotolitografický proces. Bylo využíváno rozdílných vlastností Dewarova benzenu, 2,3-dikarboxymethyl-1,4,5,6-tetramethylbicyklo[2.2.0]cyklohexa-2,5-dienu **10**, a jemu odpovídajícímu benzenu **11**, dimethylesteru tetramethylftalové kyseliny (schéma 11).<sup>8,11</sup>



Schéma 11 Příprava substituovaného Dewarova benzenu - fotolitografický proces

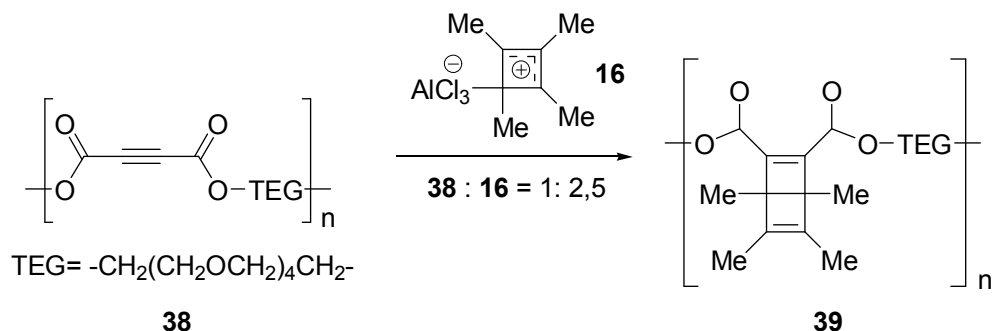


Dewarův benzen je za normálních podmínek viskózní kapalina, benzen je krystalická látka s teplotou tání 128 °C. Ozařování Dewarova benzenu světlem 365 nm vedlo k okamžitému přesmyku. Díky silným interakcím mezi benzenovými jádry spontánně krystalizoval. Pro potvrzení o využití ve fotolitografii byl vytvořen film složený z tenké vrstvy Dewarova benzenu mezi dvěma mikroskopickými sklíčky. Na vzorek byla nanесena maska, která kryla část plochy vzorku a bylo provedeno ozáření (365 nm při teplotě 25 °C) po dobu 15-20 minut. Následně byl vzorek ochlazován na teplotu 0 °C po dobu dokud nebyly vidět pouhým okem bezbarvé krystalky vzniklého benzenu. V místech, kde bylo stínění nedošlo k přesmyku a tím pádem ke krystalizaci.<sup>11</sup>

### 2.3.3 Polymery obsahující Dewarovy benzeny

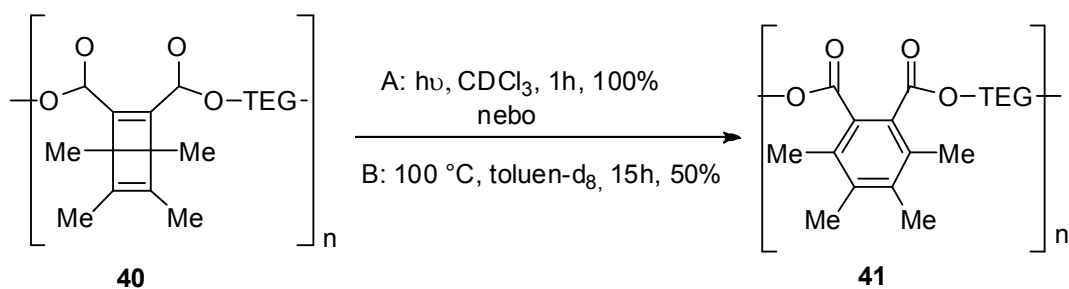
V roce 2004 Marsella a spol. publikovali článek, ve kterém se zabývají využitím tetramethylcyklobutadienových komplexů v syntéze polymerů a ladderanů. Nejprve využili polymer obsahující trojnou vazbu **38** (polyester 2-butyndiové kyseliny), který reagoval s tetramethylcyklobutadienovým komplexem chloridu hlinitého **16** v poměru 1:2,5 za vzniku polymeru obsahující Dewarovy benzeny **39**. Podle analýzy zreagovalo až 95 % trojných vazeb (schéma 12).

Schéma 12 Reakce acetylenového polymeru s tetramethylcyklobutadienovým komplexem



Následně byl studován přesmyk Dewarových benzenů v tomto polymeru **40** na benzenové kruhy **41**. Vyzkoušeny byly jak termické, tak fotochemické podmínky tohoto přesmyku (schéma 13). Fotochemický přesmyk Dewarových benzenů na benzenové kruhy byl prováděn v  $\text{CDCl}_3$  po dobu 1 hodiny a probíhal kvantitativně. Termický přesmyk byl naopak prováděn zahříváním v toluenu- $d_8$  při teplotě  $100^\circ\text{C}$  po dobu 15 hodin a proběhl s konverzí okolo 50 %.<sup>12</sup>

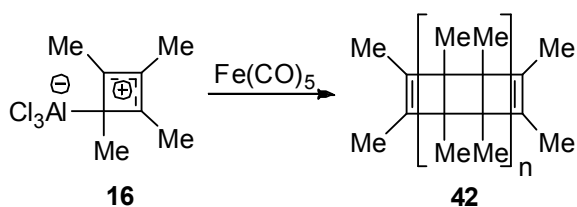
Schéma 13 Přesmyk polymeru za fotochemických a termických podmínek



Výše uvedení autoři využili tetramethylcyklobutadienového komplexu chloridu hlinitého **16** k přípravě derivátů komplexu trikarbonylželeza (schéma 14). Vznik nových komplexů nebyl v tomto případě v reakční směsi pozorován, ale byla detekována směs uhlovodíků **42**, které se liší o fragment  $\text{C}_8\text{H}_{12}$ . Podle  $\text{FAB}^+$  MS se ukázalo, že je složena

z uhlovodíků se složením  $C_{16}H_{24}$ ,  $C_{24}H_{36}$ ,  $C_{32}H_{48}$ ,  $C_{40}H_{60}$ ,  $C_{48}H_{72}$ ,  $C_{56}H_{84}$ . Bohužel, získané uhlovodíky nebyly stálé a při stání zřejmě podléhaly retro-Diels-Alderově reakci. Jednotlivé produkty se tak nepodařilo izolovat.

Schéma 14 Příprava ladderanů



### 3. Cíl práce

1. Příprava 3-(deoxyribos-1-yl)propynoátů, které by mohly sloužit jako jeden z reaktantů pro přípravu Dewarových benzenů.
2. Příprava Dewarových benzenů cykloadicí 3-(deoxyribos-1 $\alpha$ -yl)propynoátu a 3-(deoxyribos-1 $\beta$ -yl)propynoátu s cyklobutadienovými komplexy.
3. Studium přesmyku připravených Dewarových benzenů na benzen za termických a fotochemických podmínek.

## 4. Výsledky a diskuze

### 4.1 Příprava výchozích látek

Nejdříve bylo nutné připravit výchozí látky vhodné pro tvorbu Dewarových benzenů. Tato příprava byla provedena ve čtyřech syntetických krocích (schéma 15 a 16). Jako výchozí látka sloužila 1 $\beta$ -chlor-1,2-dideoxy-3,5-di-*O*-(4-toluoyl)-D-ribofuranosa **43**, pro kterou se používá pojmenování halogenosa. V prvním kroku byla provedena reakce halogenozy **43** s ethynylmagnesiumchloridem, při které vznikla anomerní směs odpovídajících  $\alpha$ - a  $\beta$ -ethynyldeoxyribos **44 $\alpha$**  a **44 $\beta$**  v poměru 2:1 s celkovým izolovaným výtěžkem 86 %. V dalším kroku byla provedena lithiace terminálního atomu uhlíku trojné vazby použitím LDA, za vzniku směsi příslušných anomerních lithných acetylidů. Jejich následnou reakcí s *tert*-butyldimethylsilylchloridem vznikla anomerní směs příslušných silylovaných derivátů **45 $\alpha$**  a **45 $\beta$**  ve výtěžku 52 % po izolaci. Poměr anomerů zůstal po těchto transformacích zachován. Vzhledem k přítomnosti objemných *tert*-butyldimethylsilylových skupin došlo k výraznému rozdílu ve fyzikálních vlastnostech obou anomerů a bylo možné jednoduše získat chemicky čisté  $\alpha$ - a  $\beta$ - anomery **45 $\alpha$**  a **45 $\beta$**  pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu.

Další kroky byly již prováděny z chemicky čistými anomery (schéma 16). Nejprve byla odstraněna *tert*-butyldimethylsilylová skupina u každého z anomerů použitím TBAF. V případě **45 $\alpha$**  reakce byl získán terminální alkyn **44 $\alpha$**  v izolovaném výtěžku 84 % a v případě **45 $\beta$**  byl získán terminální alkyn **44 $\beta$**  v izolovaném výtěžku 86 %. Oba získané alkyny byly podrobeny lithiaci s LDA za stejných podmínek jako výše uvedená anomerní směs, ale následovala reakce s methyl-chlorformiátem, která poskytla požadované propynoáty **46 $\alpha$**  a **46 $\beta$**  (Schéma 15). Methyl-[1,2-dideoxy-3,5-di-*O*-(4-toluoyl)-D-ribofuranos-1 $\alpha$ -yl]propynoát **46 $\alpha$**  byl izolován s výtěžkem 75 % a methyl-[1,2-dideoxy-3,5-di-*O*-(4-toluoyl)-D-ribofuranos-1 $\beta$ -yl]propynoát **46 $\beta$**  byl izolován s výtěžkem 79 %.

Schéma 15 Příprava alkynů **45α** a **45β**

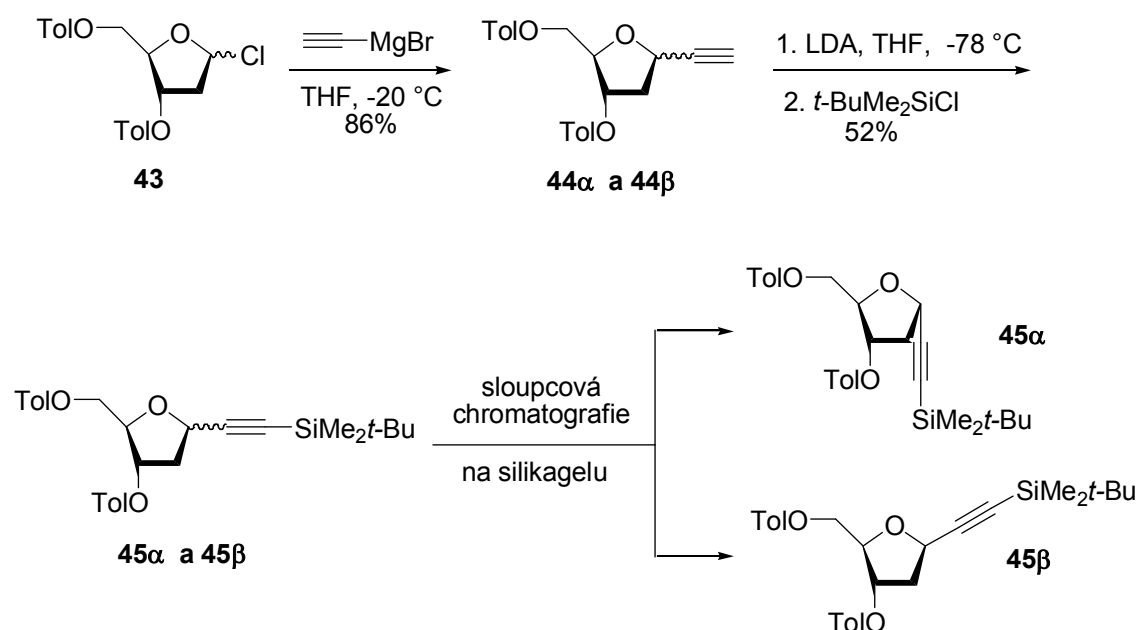
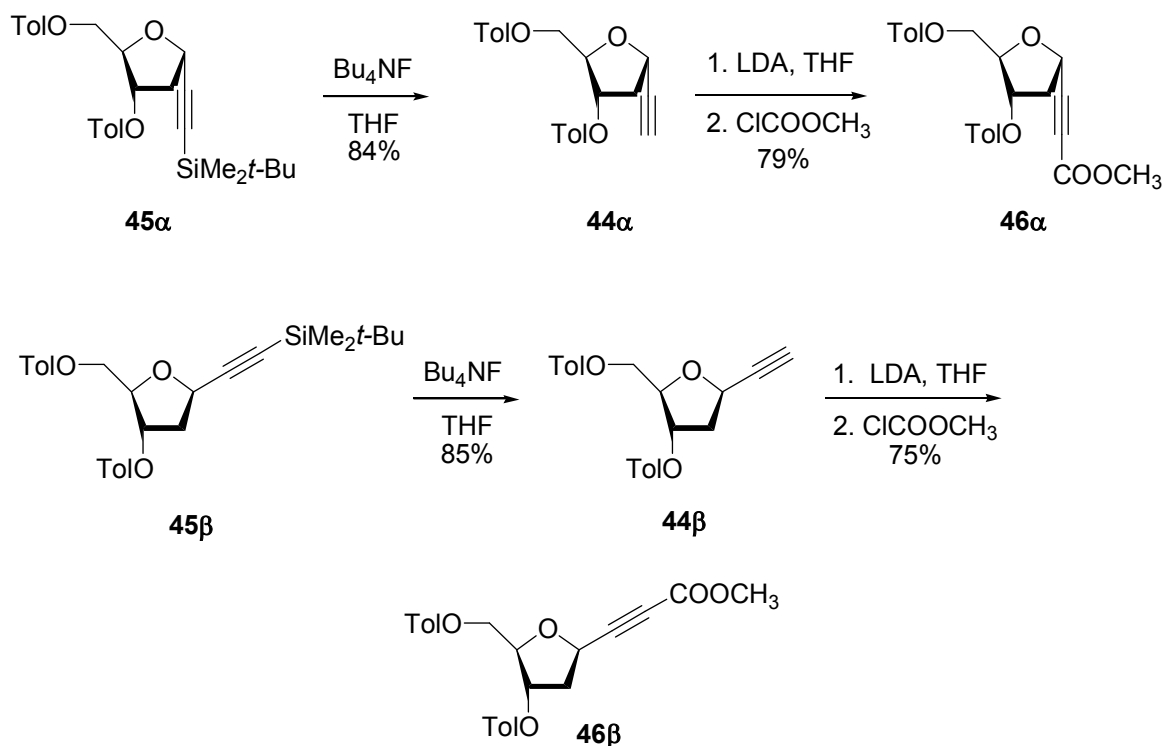


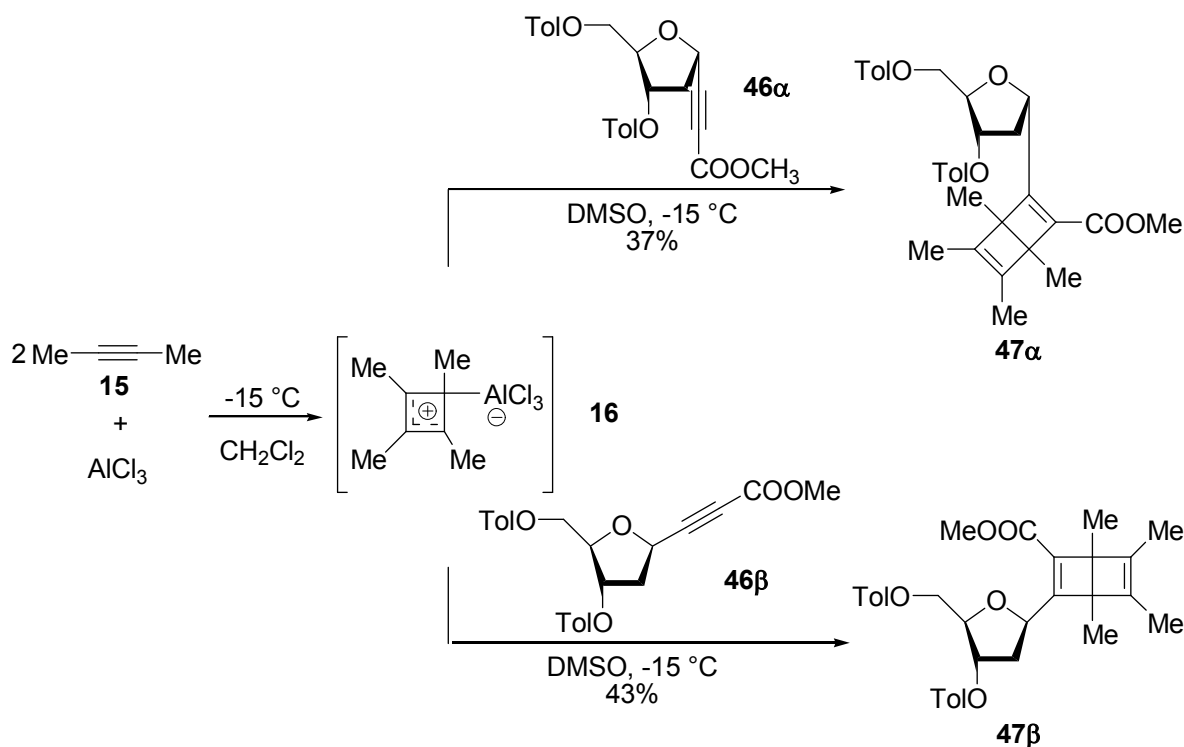
Schéma 16 Příprava propynoátů **47α** a **47β**



## 4.2 Příprava Dewarových benzenů

Takto připravené propynoáty byly vhodnými substráty pro syntézu Dewarových benzenů. Reakcí dvou ekvivalentů but-2-ynu **15** s chloridem hlinitým v dichlormethanu při -15 °C byl nejprve vytvořen roztok tetramethylcyklobutadienového komplexu chloridu hlinitého **16**.<sup>7</sup> K tomuto roztoku byly pak přidány za stejné teploty propynoáty **46a** nebo **46b**. Poté následovalo přidání DMSO, který uvolnil volný tetramethylcyklobutadien z komplexu **16**, a došlo k jeho reakci s propynoáty za vzniku příslušných Dewarových benzenů **47a** a **47b** (schéma 17). Reakcí propynoátu **46a** byl po izolaci získán methyl-2-(1,2-dideoxy-3,5-di-*O*-(4-toluoyl)-D-ribofuranos-1 $\alpha$ -yl)-1,4,5,6-tetramethylbicyklo[2.2.0]hexa-2,5-dien-2-karboxylát **47a** ve výtěžku 37 %. Reakcí propynoátu **46b** byl po izolaci získán methyl-2-(1,2-dideoxy-3,5-di-*O*-(4-toluoyl)-D-ribofuranos-1 $\beta$ -yl)-1,4,5,6-tetramethylbicyklo[2.2.0]hexa-2,5-dien-2-karboxylát **47b** ve výtěžku 43 %.

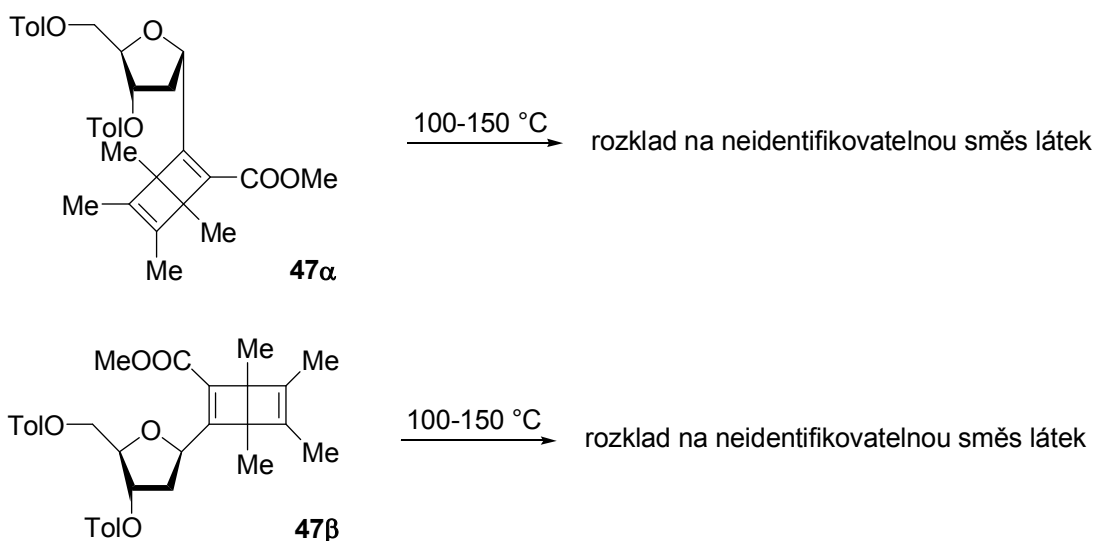
Schéma 17 Příprava Dewarova benzenu z propynoátu **47a** a **47b**



### 4.3 Přesmyk Dewarových benzenů na benzeny

Syntetizované Dewarovy benzeny byly za laboratorní teploty stabilní látky. Nejprve byl studován jejich přesmyk na benzeny za termických podmínek. Oba anomerní Dewarovy benzeny **47α** a **47β** byly postupně zahřívány v rozmezí teplot 100-150 °C. Bohužel, za těchto podmínek byl pozorován rozklad obou látek za vzniku neidentifikovatelné směsi sloučenin (schéma 18). Nedá se vyloučit, že za těchto podmínek asi došlo k přesmyku bicyklo[2.2.0]hexadien-2,5-enového fragmentu na benzenový kruh. Nicméně vzhledem k tomu, že sacharidy se obecně rozkládají (karamelizují) při teplotách nad 100 °C, docházelo zřejmě současně i k rozkladu deoxyribosového fragmentu a tím i celé molekuly na směs neidentifikovatelných látek.

Schéma 18 Přesmyk Dewarova benzenu na benzen za termických podmínek

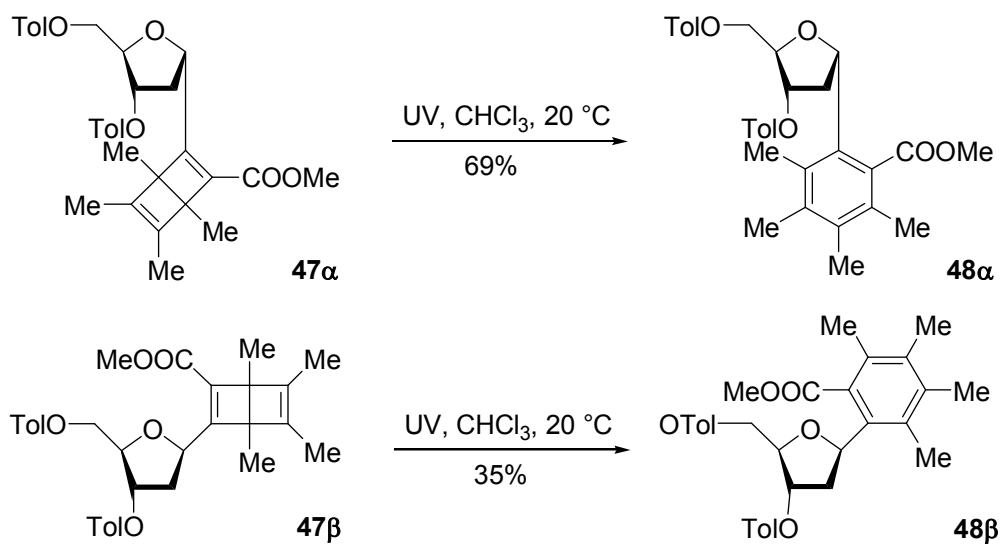


Proto jsem se rozhodla změnit podmínky přesmyku za jiné, mírnější. V úvahu přicházel fotochemický přesmyk.<sup>3</sup> Roztoky obou Dewarových benzenů v chloroformu umístěné v křemenné trubici (propouští UV záření) byly ozařovány UV výbojkou za laboratorní teploty (20 °C) po dobu 18 hodin (schéma 19). Přesmykem **47α** byl po izolaci z reakční směsi získán methyl-3-(1,2-dideoxy-3,5-di-*O*-(4-toluoyl)-*D*-ribofuranos-1α-yl)-



3,4,5,6-tetramethylbenzoát **48α** ve výtěžku 69 % a z reakce **47β** vystaveného stejným podmínkám byl získán methyl-3-(1,2-dideoxy-3,5-di-*O*-(4-toluoyl)-D-ribofuranos-1β-yl)-3,4,5,6-tetramethylbenzoát **48β** ve výtěžku 35 %.

Schéma 19 Přesmyk Dewarových benzenů na benzeny



## 5. Experimentální část

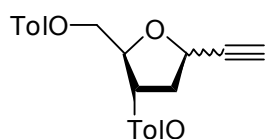
### 5.1 Obecné informace

Výchozí sloučeniny byly zakoupeny od společnosti Sigma-Aldrich, Acros a Strem. Tetrahydrofuran (THF) a toluen byly vysušeny destilací se sodíkem a benzo fenonem pod argonem. Dichlormethan (DCM) byl vysušen destilací s hydridem vápenatým pod argonem. Ostatní činidla a rozpouštědla byla použita bez dalšího čištění. Všechny reakce byly prováděny pod argonovou atmosférou, pokud není uvedeno jinak.

Chromatografie byly prováděny na Merck Silica Gel 60 od Sigma-Aldrich. TLC byly prováděny na hliníkových destičkách Merck silica gel 60 F<sub>254</sub>. <sup>1</sup>H NMR a <sup>13</sup>C NMR spektra byla zaznamenána na přístrojích Bruker AVANCE III (<sup>1</sup>H na 600 nebo 500 MHz a <sup>13</sup>C na 150 nebo 125 MHz) v CDCl<sub>3</sub>, chemické posuny jsou uvedeny v δ-stupnici (v <sup>1</sup>H NMR spektrech bylo referencováno na CDCl<sub>3</sub> na δ 7.26 jako interní standard, v <sup>13</sup>C NMR na CDCl<sub>3</sub> na δ 77.00), mezijaderné konstanty *J* jsou uvedeny v Hz. Infračervená spektra byla zaznamenána na přístroji Bruker IFS 55 v KBr tabletách a zaznamenány v cm<sup>-1</sup>. Hmotnostní spektra jsou zaznamenány na přístroji ZAB-SEQ.

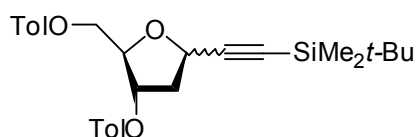
## 5.2 Příprava výchozích látek pro přípravu 3-(deoxyribos-1-yl)propynoátů

Směs 1 $\alpha$ - a 1 $\beta$ -ethynyl-1,2-dideoxy-3,5-di-*O*-(4-toluoyl)-D-ribofuranosy (**44** $\alpha$ ) a (**44** $\beta$ ).



K roztoku halogenosy **43** (11.75 g, 30.20 mmol) v suchém THF (55 ml) byl při 0 °C po kapkách přidán roztok ethynylmagnesiumchloridu (60.50 ml, 30.20 mmol). Reakční směs byla míchána přes noc a během této doby se nechala ohřát na laboratorní teplotu. Reakční směs byla extrahována Et<sub>2</sub>O (3 × 20 ml), následně promyta nasyceným roztokem NH<sub>4</sub>Cl (25 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny bezvodým MgSO<sub>4</sub>, filtrovány a rozpouštědla byla odpařena za sníženého tlaku. Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (4/1 hexan/EtOAc) poskytla 9.86 g (86 %) produktů **44** $\alpha$  a **44** $\beta$  jako žlutý olej.

1 $\alpha$ - a 1 $\beta$ -*tert*-butyldimethylsilyl-1,2-dideoxy-3,5-di-*O*-(4-toluoyl)-D-ribofuranosy (**45** $\alpha$ ) a (**45** $\beta$ ).



K roztoku  $\alpha$ - a  $\beta$ -ethynylribos **44** $\alpha$  a **44** $\beta$  (2.47 g, 6.52 mmol) v suchém THF (40 ml) při –78 °C bylo po kapkách přidáno LDA (3.6 ml, 6.52 mmol). Reakční směs byla míchána po dobu 1.5 hodiny při –78 °C. Poté byl přidán *tert*-butyldimethylsilylchlorid (1.26 g, 6.52 mmol) v suchém THF (6 ml). Reakce probíhala přes noc a během této doby se nechala ohřát na laboratorní teplotu. Reakční směs byla zakoncentrována za sníženého tlaku, následně extrahována EtOAc (3 × 20 ml), promyta nasycenými roztoky NH<sub>4</sub>Cl (20 ml) a NaCl (10 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny bezvodým MgSO<sub>4</sub>, filtrovány a rozpouštědla byla odpařena za sníženého tlaku. Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (25/1 hexan/EtOAc) poskytla 0.80 g **45** $\alpha$  (32.8 %) a 0.48 g **45** $\beta$  (19.4 %).

**45** $\alpha$ : <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.96-7.90 (m, 4H), 7.24-7.21 (m, 4H), 5.49-5.48 (m, 1H), 4.99 (dd, *J* = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 4.61-4.60 (m, 1H), 4.54 (dd, *J* = 11.8, 3.7 Hz, 1H),

4.51 (dd,  $J = 11.8, 4.7$  Hz, 1H), 2.71 (ddd,  $J = 14.3, 7.6, 7.6$  Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.38-2.35 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.31, 166.27, 144.03, 143.82, 129.86, 129.70, 129.12, 129.07, 127.02, 126.89, 105.07, 88.66, 81.94, 75.71, 68.67, 64.27, 39.85, 26.03, 21.70, 21.67, 16.46, -4.69.

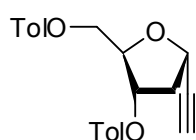
$R_f$  (5/1 hexan/EtOAc) = 0.49.

**45 $\beta$** :  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.96-7.90 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 4H), 5.51-5.50 (m, 1H), 4.88 (dd,  $J = 9.5, 6.1$  Hz, 1H), 4.55 (dd,  $J = 11.6, 4.4$  Hz, 1H), 4.51 (dd,  $J = 11.5, 4.6$  Hz, 1H), 4.41-4.39 (m, 1H), 2.51-2.41 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).

$^{13}\text{C}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.30, 165.95, 144.16, 143.73, 129.77, 129.69, 129.17, 129.10, 127.11, 126.81, 103.79, 89.28, 82.61, 76.60, 68.69, 64.46, 40.16, 26.06, 21.68, 16.45, -4.79.

$R_f$  (5/1 hexan/EtOAc) = 0.55.

#### **1 $\alpha$ -Ethynyl-1,2-dideoxy-3,5-di-*O*-(4-toluoyl)-*D*-ribofuranosa (44 $\alpha$ ).**



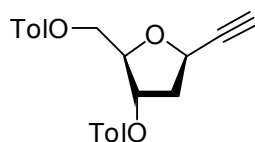
K roztoku **45 $\alpha$**  (1.56 g, 3.20 mmol) v suchém THF (25 ml) byl přidán TBAF (1.20 g, 3.52 mmol) v suchém THF (3.5 ml) při  $-20$  °C. Reakce probíhala 45 minut a její průběh byl monitorován pomocí TLC. Reakční směs byla rozložena přidáním nasyceného roztoku  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 ml) a extrahována EtOAc ( $3 \times 10$  ml). Spojené organické fáze byly vysušeny bezvodým  $\text{MgSO}_4$ , zfiltrány a rozpouštědla byla odpařena za sníženého tlaku. Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (4/1 hexan/EtOAc) poskytla produkt **44 $\alpha$**  1.86 g (84 %) jako bílou pevnou látku.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.39 (ddd,  $J = 13.8, 2.9, 2.3$ , 1H), 2.41 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.55 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 2.69 (ddd,  $J = 13.8, 8.0, 6.9$  Hz, 1H), 4.51 (dd,  $J = 11.8, 4.8$  Hz, 1H), 4.56 (dd,  $J = 11.8, 3.8$ , 1H), 4.62 (dt,  $J = 4.8, 3.8, 3.5$ , 1H), 4.99 (app dt,  $J = 8.0, 2.9$ ,

2.2 Hz, 1H), 5.50 (ddd,  $J=6.9, 3.5, 2.3$  Hz, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.91 (m, 2H), 7.97 (m, 2H).<sup>13</sup>

$R_f$ ( 5/1 hexan/EtOAc) = 0.34.

**1 $\beta$ -Ethynyl-1,2-dideoxy-3,5-di-*O*-(4-toluoyl)- $\beta$ -D-ribofuranosa (44 $\beta$ ).**



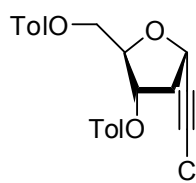
K roztoku **45 $\beta$**  (593 mg, 1.20 mmol) v suchém THF (20 ml) byl přidán TBAF (0.47 g, 1.44 mmol) v suchém THF (2.5 ml) při  $-20$  °C. Další postup byl stejný jako pro **44 $\alpha$** . Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (4/1 hexan/EtOAc) poskytla 0.39 g (85 %) produktu **44 $\beta$**  jako žlutý olej.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.41 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.47 (ddd,  $J = 13.7, 8.9, 5.2$  Hz, 1H), 2.50 (ddd,  $J = 13.7, 6.7, 3.9$  Hz, 1H), 2.53 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.42 (app dt,  $J = 4.6, 4.5, 2.3$  Hz, 1H), 4.52 (dd,  $J = 11.8, 4.5$  Hz, 1H), 4.56 (dd,  $J = 11.8, 4.6$  Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.91 (m, 2H), 7.96 (m, 2H).<sup>13</sup>

$R_f$ (5/1 Hexan/EtOAc) = 0.35.

### 5.3 Příprava 3-(deoxyribos-1-yl)propynoátů

#### Methyl-[1,2-dideoxy-3,5-di-*O*-(4-toluoyl)-*D*-ribofuranos-1 $\alpha$ -yl]propynoát (**46 $\alpha$** ).



K roztoku  $\alpha$ -ethynyldeoxyribosy **44 $\alpha$**  (0.78 g, 2.06 mmol) v suchém THF (15 ml) bylo přidáno LDA (1.26 ml, 2.26 mmol) po kapkách při  $-78^\circ\text{C}$ . Směs byla míchána 1.5 hodiny při této teplotě, pak byl přidán methyl-chlorformiát (0.18 ml, 2.26 mmol). Reakce probíhala přes noc, během té doby se reakční směs ohřála na laboratorní teplotu. Reakční směs byla nalita do 15 ml vody, následně extrahována EtOAc ( $3 \times 10$  ml). Spojené organické frakce byly promyty nasyceným roztokem NaCl, vysušeny bezvodým  $\text{MgSO}_4$ , filtrovány a rozpouštědla byla odpařena za sníženého tlaku. Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) poskytla 0.74 g (75 %) produktu **46 $\alpha$**  ve formě bezbarvého oleje. Rekrystalizace ve EtOH poskytla bílé jehlicovité krystaly.

T.t.  $102\text{--}104^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.99-7.98 (m, 2H), 7.92-7.90 (m, 2H), 7.24-7.23 (m, 4H), 5.56-5.55 (m, 1H), 5.11 (dd,  $J = 8.2, 1.8$  Hz, 1H), 4.63-4.61 (m, 1H), 4.55 (dd,  $J = 11.9, 3.8$  Hz, 1H), 4.50 (dd,  $J = 11.9, 4.6$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.69 (ddd,  $J = 14.3, 7.8, 6.9$ , 1H), 2.46-2.44 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

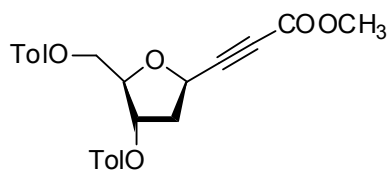
$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.15, 166.07, 153.58, 144.16, 143.94, 129.96, 129.66, 129.16, 129.11, 126.86, 126.66, 86.14, 82.94, 76.85, 74.39, 67.97, 64.07, 52.76, 39.00, 21.69, 21.65.

IR (KBr)  $\nu$  3069, 3037, 3009, 2954, 2923, 2858, 2238, 1709, 1610, 1431, 1368, 1272, 1255, 1178, 1106, 1080, 978, 840,  $753\text{ cm}^{-1}$ .

HRMS ( $m/z$ ) spočteno pro  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_7$  436.1522, nalezeno 459.1414 (pro  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{Na}$ ).

$R_f$  (5/1 hexan/EtOAc) = 0.25.

**Methyl-[1,2-dideoxy-3,5-di-*O*-(4-toluoyl)-D-ribofuranos-1 $\beta$ -yl]propynoátu (46 $\beta$ ).**



Stejný postup přípravy jako u **46 $\alpha$** . Tato reakce probíhala z  $\beta$ -ethynyldeoxyribosy **44 $\beta$**  (0.66 g, 1.75 mmol) a poskytla po rekrystalizaci bylo získáno 0.61 g (79 %) bílých krystalků **46 $\beta$** .

T.t. 102-104 °C.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.96-7.95 (m, 2H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.25-7.23 (m, 4H), 5.56-5.54 (m, 1H), 4.99 (apt t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.55 (dd,  $J = 11.8, 4.3$  Hz, 1H), 4.50 (dd,  $J = 11.8, 4.5$  Hz, 1H), 4.46-4.45 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.56-2.54 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.23, 165.83, 153.44, 144.33, 143.85, 129.78, 129.71, 129.21, 129.14, 126.93, 126.55, 84.82, 83.10, 77.08, 76.11, 67.74, 64.19, 52.80, 39.18, 21.68, 21.66.

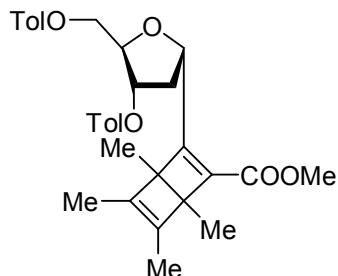
IR (KBr)  $\nu$  3067, 3036, 2953, 2877, 2244, 1719, 1611, 1435, 1270, 1178, 1106, 970, 840, 752  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS ( $m/z$ ) spočteno pro  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_7$  436.1522, nalezeno 459.1413 (pro  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{Na}$ ).

$R_f$  (5/1 hexan/EtOAc) = 0.29.

## 5.4 Příprava Dewarových benzenů

### Methyl-2-(1,2-dideoxy-3,5-di-*O*-(4-toluoyl)-*D*-ribofuranos-1 $\alpha$ -yl)-1,4,5,6-tetramethylbicyclo[2.2.0]hexa-2,5-dien-2-karboxylát (**47a**).



Roztok 2-butyneu (0.25 ml, 3.15 mmol) byl přidán k míchané suspenzi práškového bezvodého  $\text{AlCl}_3$  (0.21 g, 1.58 mmol) v suchém  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) při teplotě  $-15^\circ\text{C}$ . Po 0.5 h byl ke vzniklému komplexu přidán propynoát **46a** (0.65 g, 1.50 mmol) a reakční směs byla udržována při stejné teplotě. Po 2 hodinách míchání byl přidán DMSO (2 ml) a reakční směs byla za míchání nechána se samovolně ohřát na laboratorní teplotu. Směs byla nalita na drcený led a extrahována  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 10$  ml). Spojené organické frakce byly vysušeny bezvodým  $\text{MgSO}_4$ , filtrovány a rozpouštědla byla odpařena za sníženého tlaku. Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) poskytla nedělitelnou směs diastereoizomerů Dewarových benzenů deoxyribosidu **47a** (DS1/DS2 3/2) jako bezbarvý olej 0.31 g (37 %).

**DS1.**  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.94-7.92 (m, 2H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 4H), 5.51-5.47 (m, 1H), 5.30 (apt t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.58-4.49 (m, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.81 (apt dt,  $J = 13.6, 7.6$  Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (ddd,  $J = 13.0, 7.3, 4.9$  Hz, 1H), 1.62-1.60 (m, 6H), 1.30 (s, 3H), 1.24 (s, 3H),.

**DS2:**  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.94-7.92 (m, 2H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 4H), 5.51-5.47 (m, 1H), 5.33 (apt t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.58-4.49 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.87 (apt dt,  $J = 13.6, 7.6$  Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (ddd,  $J = 13.3, 7.8, 5.0$  Hz, 1H), 1.62-1.60 (m, 6H), 1.31 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).

**DS1.**  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.15, 166.32, 163.88, 144.65, 143.93, 143.74, 142.04, 138.97, 129.79, 129.67, 129.63, 129.08, 129.06, 127.06, 126.88, 80.97, 76.21, 75.62, 64.80, 56.06, 54.24, 50.85, 36.72, 21.63, 21.62, 11.26, 11.18, 10.74, 10.43.



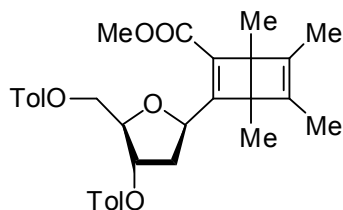
**DS2:**  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.97, 166.17, 163.96, 144.31, 144.00, 143.73, 143.00, 139.16, 129.79, 129.67, 129.63, 129.08, 129.06, 127.06, 126.83, 81.29, 76.14, 75.42, 64.94, 56.43, 54.50, 50.91, 37.22, 21.63, 21.62, 11.43, 11.16, 11.15, 10.51.

IR (KBr)  $\nu$  2954, 2924, 2861, 1719, 1611, 1435, 1374, 1272, 1177, 1106, 1019, 841, 755  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS ( $m/z$ ) spočteno pro  $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{O}_7$  544.2461, nalezeno: 567.2361 (pro  $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{Na}$ ).

$R_f$  (5/1 hexan/EtOAc) = 0.45.

**Methyl-2-(1,2-dideoxy-3,5-O-(4-toluoyl)-D-ribofuranos-1 $\beta$ -yl)-1,4,5,6-tetramethylbicyklo[2.2.0]hexa-2,5-dien-2-karboxylát (47 $\beta$ ).**



Příprava stejným způsobem jako u **47a**. Reakce vycházela z **46 $\beta$**  (0.76 g, 1.74 mmol) a poskytla nerozdělitelnou směs diastereoizomerů Dewarových benzenů **47 $\beta$**  (**DS1:DS2** 1:1 směs) jako bezbarvý olej 0.40 g (43 %):

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (protože směs diastereoizomerů je 1: 1, nebylo možné určit signály pro každý diastereoizomer samostatně, odpovídající signály jsou zaznamenány **DS1/DS2**)  $\delta$  7.95-7.93 (m, 4H), 7.25-7.24 (m, 2H), 7.23-7.21 (m, 2H), 5.54-5.53 (m, 1H), 5.33 (dd,  $J$  = 11.6, 5.3 Hz, 1H **DS1**), 5.31 (dd,  $J$  = 11.6, 5.3 Hz, 1H **DS2**), 4.61 (dd,  $J$  = 11.6, 4.2 Hz, 1H **DS1**), 4.57 (dd,  $J$  = 11.7, 4.3 Hz, 1H **DS2**), 4.52 (dd,  $J$  = 11.6, 3.7 Hz, 1H **DS1**), 4.51 (dd,  $J$  = 11.6, 3.3 Hz, 1H **DS2**), 4.40-4.38 (m, 1H), 3.72 (s, 3H **DS1**), 3.71 (s, 3H **DS2**), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (ddd,  $J$  = 13.8, 11.3, 6.6 Hz, 1H **DS1**), 2.10 (ddd,  $J$  = 13.8, 11.3, 6.5, 1H **DS2**), 1.59 (q,  $J$  = 1.3 Hz, 3H **DS1**), 1.58 (q,  $J$  = 1.3 Hz, 3H **DS2**), 1.54 (q,  $J$  = 1.3 Hz, 3H **DS1**), 1.53 (q,  $J$  = 1.3 Hz, 3H **DS2**), 1.24 (s, 3H **DS1**), 1.23 (s, 3H **DS2**), 1.21 (s, 3H **DS1**), 1.19 (s, 3H **DS2**).

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.23, 166.30, 166.14, 166.11, 164.02, 163.98, 144.42, 144.09, 144.03, 143.77, 143.75, 143.07, 142.08, 140.44, 140.17, 130.14, 129.79, 129.69,

129.66, 129.62, 129.12, 129.05, 127.08, 127.04, 126.91, 82.64, 82.42, 76.51, 76.47, 75.50, 75.43, 64.71, 64.52, 56.50, 56.21, 54.69, 54.55, 50.95, 37.55, 37.47, 21.64, 21.61, 11.24, 11.18, 11.13, 11.10, 11.02, 10.87, 10.47.

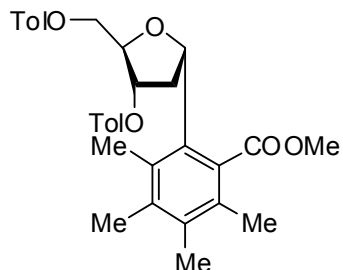
IR (KBr)  $\nu_x$  3069, 3037, 2950, 2920, 1724, 1610, 1431, 1371, 1272, 1177, 1102, 1018, 755  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS ( $m/z$ ) spočteno pro  $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{O}_7$  544.2461, nalezeno: 567.2354 (pro  $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{Na}$ ).

$R_f$  (5/1 hexan/EtOAc) = 0.48.

## 5.5 Přesmyk Dewarových benzenů na benzeny

### Methyl-3-(1,2-dideoxy-3,5-di-*O*-(4-toluoyl)-*D*-ribofuranos-1 $\alpha$ -yl)-3,4,5,6-tetramethylbenzoát (**48a**).



Látka **47a** (30 mg, 0.055 mmol) byla rozpuštěna v  $\text{CDCl}_3$  (3 ml). Následně byla umístěna do křemenné trubice, a byla ozařována UV výbojkou za laboratorní teploty (20 °C) po dobu 18 hodin. Během reakce byla prováděna kontrolní

měření NMR, na základě tohoto měření byl určen konec reakce. Následně byla reakční směs odpařena za sníženého tlaku. Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) poskytla produkt **48a** ve výtěžku 21 mg (69 %) jako bezbarvý olej.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.94-7.89 (m, 4H) 7.21-7.20 (m, 2H), 7.12-7.19 (m, 2H), 5.60-5.55 (m, 2H) 4.57-4.56 (m, 2H), 4.55-4.54 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.98 (ddd,  $J = 13.0$ , 6.6, 6.6 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.33 (ddd,  $J = 12.7$ , 10.3, 7.9 Hz, 1H), 2.21 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

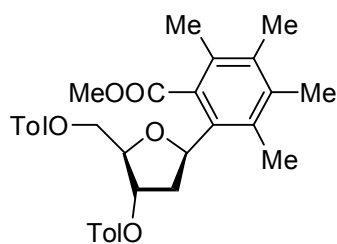
$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.78, 166.31, 166.28, 143.88, 143.69, 136.35, 134.56, 133.04, 130.39, 130.18, 129.79, 129.65, 129.56, 129.02, 129.01, 127.10, 126.80, 80.37, 78.35, 75.38, 64.91, 51.42, 39.33, 21.63, 21.61, 17.04, 16.49, 16.32, 15.98.

IR (KBr)  $\nu$  3037, 2989, 2947, 2920, 1724, 1613, 1449, 1429, 1305, 1371, 1275, 1198, 1180, 1108, 1021, 991, 749  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS ( $m/z$ ) spočteno pro  $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{O}_7$  544.2461, nalezeno: 567.2349 (pro  $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{Na}$ ).

$R_f$  (5/1 hexan/EtOAc) = 0.34.

**Methyl-3-(1,2-dideoxy-3,5-di-*O*-(4-toluoyl)-*D*-ribofuranos-1 $\beta$ -yl)-3,4,5,6-tetramethylbenzoát (48 $\beta$ ).**



Příprava této látky byla stejným postupem jako u **48 $\alpha$** . Reakce vycházela z **47 $\beta$**  (117 mg, 0.22 mmol) a poskytla produkt **48 $\beta$**  ve výtěžku 41 mg (35 %) jako bezbarvý olej.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98-7.94 (m, 4H), 7.27-7.25

(m, 2H), 7.21-7.20 (m, 2H), 5.50 (ddd,  $J = 7.1, 3.8, 1.3$  Hz, 1H), 5.38 (dd,  $J = 10.9, 5.3$  Hz, 1H), 4.70 (dd,  $J = 11.6, 4.2$  Hz, 1H), 4.61 (dd,  $J = 11.6, 6.3$  Hz, 1H), 4.40 (apt dt,  $J = 6.3, 4.1$  Hz, 1H), 2.52 (ddd,  $J = 13.9, 10.9, 7.2$  Hz, 1H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.71, 166.45, 466.00, 144.01, 143.69, 136.62, 134.98, 131.07, 130.59, 130.48, 130.45, 129.82, 129.68, 129.15, 129.05, 127.09, 127.02, 82.51, 78.78, 76.19, 64.20, 51.43, 39.73, 21.68, 21.64, 17.20, 16.62, 16.40, 16.04.

IR (KBr)  $\nu$  3064, 3032, 2988, 2948, 2923, 1723, 1614, 1448, 1430, 1372, 1305, 1276, 1202, 1177, 1101, 1023, 833, 752  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS ( $m/z$ ) spočteno pro  $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{O}_7$  544.2461, nalezeno: 567.2353 (pro  $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{Na}$ ).

$R_f$  (5/1 hexan/EtOAc) = 0.48.

## 6. Závěr

1. Byl vypracován postup pro přípravu 3-(2-deoxyribos-1 $\alpha$ -yl)propynoátu a 3-(2-deoxyribos-1 $\beta$ -yl)propynoátu.
2. Cykloadicí 3-(1 $\alpha$ -deoxyribos-1-yl)propynoátu a 3-(1 $\beta$ -deoxyribos-1-yl)propynoátu s cyklobutadienovými komplexy byly připraveny příslušné Dewarovy benzeny.
3. Byl vyzkoušen přesmyk takto připravených Dewarových benzenů na benzen. Jako úspěšný se ukázal fotochemicky přesmyk.

## 7. Seznam použité literatury

1. Sementsov, A. *J.Chem. Ed.* **1966**, 43, 151.
2. Schäfer, W.; Hellmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, 6, 518.
3. van Tamelen, E. E.; Pappas, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 3789.
4. van Tamelen, E. E.; Pappas, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3297.
5. Criegee, R.; Zanker, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, 3, 695.
6. Watts, L.; Fitzpatrick, J. D.; Pettit, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 3253.
7. Schäfer, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, 7, 669.
8. Koster, J. B.; Timmermans, G. J.; van Bekkum, H. *Synthesis*, **1971**, 139.
9. Dufková, L.; Katora, M.; Císařová, I. *Eur. J. Chem.* **2005**, 2491.
10. Ohkita, M.; Ando, K.; Suzuki, T.; Tsuji, T. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4385.
11. Marsella, M. J.; Meyer, M.; Tham, F. S. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3847.
12. Marsella, M. J.; Estassi, S.; Wang L.-S.; Yoon, K. *Synlett* **2004**, 192.
13. Novák, P.; Pohl, R.; Katora, M.; Hocek, M. *Org. Lett.* **2006**, 10, 2051.

## 8. Abstrakt

V této práci jsem se zabývala přípravou Dewarových benzenů obsahující deoxyribosidovou skupinu. Syntéza těchto látek vycházela z ethynylace halogenosy za vzniku anomerní směsi odpovídajících ethynyldeoxyribos, následována silylací a rozdělením na jednotlivé anomery. Po odstranění silylové skupiny byly získané izomerně čisté ethynyldeoxyribosy převedeny na odpovídající propynoáty, které sloužily jako klíčové látky pro přípravu Dewarových benzenů. Reakce propynoátů s tetramethycyklobutadienový komplexem chloridu hlinitého byly připraveny kýžené Dewarovy benzeny nesoucí deoxyribosidovou skupinu. Na závěr byl studován přesmyk připravených Dewarových benzenů na odpovídající 1-aryldeoxyribosy za termických a fotochemických podmínek.

**Klíčová slova:** cykloadice, areny, Dewarův benzen

## 9. Abstract

The object of this work is development of method for a syntesis of Dewar benzenes bearing the deoxyriboside group. The synthesis was based on ethynylation of halogenose resulting in the formation of a mixture of anomeric ethynyldeoxiriboses, which was followed by silylation and separation of individuiual anomers. After removal of the silyl group the isomerically pure ethynyldeoxyriboses were transformed into corresponding propynoates that were the key substance for the formation od Dewar benzenes. The reaction of the propynoates with the tetramethylcyclobutadiene-aluminium trichloride complex provided the desired Dewar benzenes bearing the deoxyribose group. Finally, rearrangement of the formed Dewar benzenes to 1-aryldeoxyriboses was studied under thermal and photochemical conditions.

**Keywords:** cycloaddition, arenes, Dewar benzene



## 10. Seznam použitých zkratk a symbolů

|                   |  |
|-------------------|--|
| Bu                | buthyl                                       |
| <i>t</i> -Bu      | <i>terc</i> -buthyl                          |
| Me                | methyl                                       |
| min               | minuta                                       |
| h                 | hodina                                       |
| LDA               | lithium-diisopropylamid                      |
| TBAF              | <i>tetra</i> - <i>n</i> -butylamoniumfluorid |
| DMSO              | dimethylsulfoxid                             |
| EtOAc             | ethyl-acetát                                 |
| CDCl <sub>3</sub> | deuterovaný chloroform                       |
| HRMS              | „high resolution“ hmotnostní spektrometrie   |
| <i>m/z</i>        | poměr hmotnosti k náboji                     |
| IR                | infračervené spektrum                        |
| NMR               | nukleární magnetická rezonance               |
| $\delta$          | chemický posun                               |
| <i>J</i>          | interakční konstanta                         |
| Hz                | Hertz  |
| s                 | singlet                                      |
| d                 | dublet                                       |
| t                 | triplet                                      |
| m                 | multiplet                                    |
| dd                | dublet dubletu                               |
| ddd               | dublet dubletu dubletu                       |
| app.dt            | zřejmý dublet tripletu                       |
| dt                | dublet tripletu                              |

$R_f$       retenční faktor